

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/EP05/002884

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 014 272.6

Filing date: 22 March 2004 (22.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 15 June 2005 (15.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 10 2004 014 272.6

**Anmeldetag:** 22. März 2004

**Anmelder/Inhaber:** Hexal AG, 83607 Holzkirchen/DE

**Bezeichnung:** Pharmazeutische Formulierung mit  
unvermahlenem Flutamid

**IPC:** A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. Mai 2005  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Letang". Below the signature, the name "Letang" is printed in a stylized font.

HEXAL AG

Deutsche Patentanmeldung 10 2004 014 272.6

Pharmazeutische Formulierung mit unvermahlenem Flutamid

Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenem Flutamid sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Flutamid bezeichnet die chemische Verbindung 4'-Nitro-3'-trifluormethylisobutyranilid oder 2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamid (CAS 13311-84-7). Die chemische Synthese von Flutamid wird bei Baker et al., J. Med. Chem. 10, S. 93 (1967), in US 3,847,988, US 3,995,060, DE 21 30 450 sowie in DE 22 61 293 beschrieben. Flutamid ist eine nicht steroidale Verbindung, die sich insbesondere durch anti-androgene Eigenschaften auszeichnet (vgl. Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 30. Aufl. (1993), S. 482; DE 21 30 450, DE 22 61 293; US 3,847,988). Flutamid wird zur palliativen Behandlung des Prostatacarcinoms eingesetzt. Bei oraler Applikation beträgt die empfohlene Tagesdosis 750 mg. Allgemein wird diese Dosis in Form von 3 Teilmengen von jeweils 250 mg über den Tag verteilt. Bei Tabletten ist die empfohlene Wirkstoffmenge gewöhnlich in einer Tablette enthalten, bei Kapseln ist diese auf zwei mit jeweils 125 mg Wirkstoff

verteilt. Flutamid stellt ein Prodrug dar, sein pharmakologisch aktiver Metabolit ist „2-Hydroxyflutamid“.

Flutamid ist nahezu unlöslich in Wasser sowie in saurem Milieu, beispielsweise in 0.1%-iger Salzsäure, deren pH-Wert dem des Magensaftes entspricht. Aufgrund seiner Wasserunlöslichkeit und der notwendigen hohen oralen Dosis ist die Bioverfügbarkeit von Flutamid stark von der Partikelgröße des Wirkstoffs abhängig. Dieser Sachverhalt läßt sich wie folgt erklären: zunächst muß der Wirkstoff aus der Arzneiform freigesetzt werden und vorteilhafterweise im Verdauungssaft gelöst vorliegen, bevor er durch die Membran der Schleimhäute permeieren und vom Organismus aufgenommen werden kann.

In der Literatur wird die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen mit Flutamid unter Verwendung besonders kleiner Wirkstoff-Teilchen beschrieben.

DE 21 30 450 beschreibt den Einsatz von Flutamid als Tierarzneimittel, wobei der Wirkstoff feinvermahlen eingesetzt wird.

US 3,995,060 offenbart die Herstellung von Tabletten, parenteralen Suspensionen sowie Kapseln mit Flutamid. Der Wirkstoff wird chemisch synthetisiert, isoliert und beispielsweise durch Umkristallisieren gereinigt (Spalte 2 Zeile 37). Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Kapseln wird das Flutamid mit Trockeneisbrocken gemischt und bis zu einer Teilchengröße von 240 bis 5 µm gemahlen (Tabelle Spalte 17), danach mit unter anderem Natriumlaurylsulfat (SLS) in einem Gewichtsverhältnis Flutamid : SLS = 1,0 : 1,2 bis 1,0 : 0,06 (Tabelle Spalte 16) gemischt und danach einem weiteren Mahlvorgang unterworfen (Spalte 17 Zeilen 17 bis 20).

Obgleich gemäß US 3 993 060 das durch Umkrisstallisieren gereinigte Flutamid, noch bevor es mit irgendeinem weiteren Stoff zusammengebracht wird, einem ersten Mahlvorgang unterworfen und nach dem Vermischen mit unter anderem Natriumlaurylsulfat einem weiteren Mahlvorgang unterworfen wird, wird in US 6,187,345 (Spalte 1 Zeilen 30 bis 43) sowie US 6,228,401 (Spalte 1 Zeilen 38 bis 51) gerügt, daß mit Blick auf eine adäquate Bioverfügbarkeit US 3 993 060 die Wirkstoffzerkleinerung nicht ausreichend kritisch gesehen habe. US 6 187 345 und US 6 228 401 beschreiben die Herstellung von Flutamidpartikeln mit einer spezifischen Oberfläche von 0.40 - 2.50 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup> (Spalte 2 Zeile 67 bzw. Spalte 3 Zeile 7) und einer Partikelgröße von 10 bis 130 µm (Spalte 3 Zeile 4 bzw. Spalte 3 Zeilen 11 bis 12). Hierfür wird Flutamid in Gegenwart von beispielsweise Lactose als Streckmitteln vermahlen (Beispiele 1 bis 4). Das Streckmittel verhindert eine Agglomeration des Flutamids, beim Mahlprozess. Das so erhaltene mikronisierte Flutamid mit einer bestimmten Partikelgröße und spezifischen Oberfläche soll eine adäquate Bioverfügbarkeit zeigen. Zur Herstellung von Kapseln wird das erhaltene Gemisch aus Flutamid und Lactose mit unter anderem Natriumlaurylsulfat (SLS) feucht granuliert (Beispiele 6, 7 und 9), wobei das Gewichtsverhältnis Flutamid : SLS = 1,0 : 0,096 bis 1,0 : 0,06 beträgt.

In „Dissolution rate limited bioavailability of flutamide, and in vitro - in vivo correlation“, J. Posti et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 49 (2000), 35 - 39, wird gezeigt, daß die Verwendung von unvermahlenem Flutamid in Tabletten nach 45 min. eine Wirkstofffreisetzung von 45 % ergibt, während beim Einsatz von fein vermahlenem Flutamid eine Freisetzungsr率e von 90 % in der gleichen Zeit erreicht wird. Weiterhin wird bewiesen, daß

die Freisetzung des Wirkstoffes in vitro quantitativ mit seiner Bioverfügbarkeit korreliert. Als Maß wird hierbei der AUC-Wert des eigentlich wirksamen Metaboliten 2-Hydroxyflutamid herangezogen. Diese Verfahrensweise ist allgemein anerkannt, so daß bei der Bestimmung der in vitro Werte zuverlässig auf die Bioverfügbarkeit des Flutamids in seinen Zubereitungen geschlossen werden kann. Eine Untersuchung von 25 Chargen von 250 mg Flutamid-Tabletten verschiedener Hersteller aus dem Zeitraum von 1987 bis 1994 ergab, daß diese Produkte in ihrer jeweiligen Freisetzungsraten (nach 45 min.) im Bereich von 47 - 94 % variieren. Zudem schwanken die Freisetzungen von verschiedenen Chargen beim gleichen Hersteller innerhalb von 47 - 86 %. Aufgrund der großen Wertestreuung der Freisetzungsraten können die bisherigen Herstellungsprozesse nicht als valid bezeichnet werden. Eine ausreichende klinische Sicherheit ist nicht gegeben. Ursache sind die schwer beherrschbaren Stoffeigenschaften von Flutamid.

Nachteilig an einem Vermahlungsprozess für Flutamid ist die für den Mahlvorgang erforderliche, kostenintensive Kühlung. Die Prozesswärme, welche beim Vermahlen von Flutamid entsteht, muß abgeführt werden, da es auf Grund des niedrigen Schmelzpunktes von Flutamid (111 °C) sonst zu Schmelz- oder Sintererscheinungen kommen kann. Eine Herstellung von micronisiertem Flutamid, beispielsweise in Luftstrahlmühlen, ist mit großem Külaufwand zwar möglich, jedoch neigt das so vermahlene Flutamid zur Bildung von Agglomeraten. Deshalb ist auch ein längeres Aufbewahren von micronisiertem Flutamid nur bedingt möglich.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von pharmazeutischen Formulierungen mit kristallinem und/oder

amorphem unvermahlenem Flutamid. Die Formulierungen sollen eine reproduzierbare und hohe Freisetzungsraten für den Wirkstoff aufweisen. Die Herstellung dieser Formulierungen soll kostengünstig sein.

Gemäß einer Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch eine pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz gelöst.

Dabei kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Teilchengröße vorgesehen sein, wie sie bei der Synthese mit nachgeschaltetem(n) Reinigungsschritt(en) anfällt.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Teilchengröße vorgesehen sein, wie sie bei der Synthese mit einer Umkristallisation als nachgeschaltetem Reinigungsschritt anfällt.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer mittleren Teilchengröße vorgesehen sein, die größer als die mittlere Teilchengröße von Flutamid ist, das bei einer Ausgangsteilchengröße von 5 bis 240 µm einem Mahlvorgang unterworfen worden ist.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Größe von 50 % der Teilchen (X50-Wert) größer 20 µm vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Größe von 50 % der Teilchen (X50-Wert) größer 26 µm vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Größe von 90 % der Teilchen (X90-Wert) größer 60 µm vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer Größe von 90 % der Teilchen (X90-Wert) größer 130 µm vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner 2,50 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup> vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner 1,50 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup> vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner 0,35 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup> vorgesehen ein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Flutamid in Form der freien Base und/oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes und/oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Solvats vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz vorgesehen sein, die aus der durch

- anionenaktive Verbindungen,
- kationenaktive Verbindungen und
- nichtionogene Tenside

gebildeten Gruppe ausgewählt ist.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit Natriumdodecylsulfat als oberflächenaktiver Substanz vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 5 bis 1 : 30 vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 5 bis 1 : 20 vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 10 bis 1 : 15 vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung als formlose Mischung oder als Gegenstand vorgesehen sein, der einer Formgebung unterworfen worden ist.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung in Form einer Tablette, einer Kapsel-Abfüllung, eines Dragees, einer Brausetablette oder eines Zäpfchens als Gegenstand vorgesehen sein, der einer Formgebung unterworfen worden ist.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gehalt an 50 bis 2000 mg Flutamid vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gehalt an 50 bis 500 mg Flutamid vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gehalt an 100 bis 200 mg Flutamid vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gehalt an mindestens einem Hilfsstoff aus der durch anorganische Füllstoffe, organische Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Fließreguliermittel und/oder Sprengmittel gebildeten Gruppe vorgesehen sein.

Ferner kann die erfindungsgemäße Formulierung mit einem Gehalt an mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff neben Flutamid vorgesehen sein.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz gelöst, bei dem man das Flutamid mit der mindestens einen oberflächenaktiven Substanz einem intensiven Mischprozeß unterwirft, vorzugsweise in einem Zwangsmischer mischt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man bei einer Temperatur von 0 bis 40 °C mischen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Raumtemperatur mischen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein oder mehrere Hilfsstoffe mit dem Zwangsmischer oder mit einem Freifallmischer zumischen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei dem man ein oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe, bei denen es sich nicht um Flutamid handelt, mit dem Zwangsmischer oder mit einem Freifallmischer zumischen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die erhaltene Mischung zu Tabletten, Kapseln, Dragees, Brausetabletten, Zäpfchen oder Granulat weiterverarbeiten.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die erhaltene Mischung einer Direkttablettierung unterwerfen.

Schließlich kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Granulat zu Tabletten weiterverarbeiten.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird außerdem durch eine pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz gelöst, die nach einem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbar ist.

Überraschenderweise wurde also nun gefunden, daß sich unvermahlenes Flutamid zu pharmazeutischen Formulierungen mit hohen und reproduzierbaren Freisetzungsraten verarbeiten läßt, wenn die Formulierung auf einer Pulvermischung mit kristallinem und/oder amorphem Flutamid und mindestens einer oberflächenaktiven Substanz basiert. Zur Herstellung der erfindungsgemäßigen Pulvermischung werden unvermahlenes Flutamid, mindestens eine oberflächenaktive Substanz und ggf. weitere Hilfsstoffe in einem Zwangsmischer intensiv gemischt. Diese Pulvermischung kann beispielsweise zu Tabletten, Kapseln, Dragees, Brausetabletten oder Zäpfchen weiterverarbeitet werden. Die so erhaltenen pharmazeutischen Formulierungen zeigen nicht nur eine reproduzierbare, sondern auch eine höhere Freisetzungsr率 für Flutamid als Formulierungen mit micronisiertem Wirkstoff. Die Herstellung mit Hilfe eines Zwangsmischers ist kostengünstiger und zeitsparender verglichen mit einem zusätzlichen aufwändigen Vermahlungsprozess unter Materialeinbußen.

Für die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung kann Flutamid in Form der freien Base, seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate eingesetzt werden.

Die Tagesdosis von Flutamid beträgt 2 - 30 mg pro kg Körpergewicht des Patienten, bevorzugt 7 - 14 mg/kg Körpergewicht. Eine Tagesdosis kann auf mehrere Gaben pro Tag aufgeteilt werden. Eine pharmazeutische Formulierung kann 100 bis 2000 mg, insbesondere 500 - 1000 mg Flutamid enthalten.

Mit dem Begriff „unvermahlenes Flutamid“ ist kristallines oder amorphes Flutamid gemeint, welches gewöhnlich in einer der Synthese nachgeschalteten Reinigungsoperation (z. B. Umkristallisation) anfällt.

Als oberflächenaktive Substanzen eignen sich

- anionenaktive Verbindungen wie Natriumdodecylsulfat, Natriumdocusat, Natriumlaurylsulfat,
- kationenaktive Verbindungen wie Triethanolaminoleat,
- nichtionogene Tenside, beispielsweise Cetylalkohol, Polysorbat, Glycerylmonostearat, Glycerylmonooleat, Polyvinylalkohol, Tweens® wie Sorbitan-monoisostearat, Sorbitan-monolaurat, Sorbitan-monopalmitat, Sorbitan-monostearat, Sorbitan-monooeleat, Sorbitan-sequioleat oder Sorbitan-trioleat.

Es können auch Mischungen mit mehreren Tensiden eingesetzt werden.

Bevorzugt wird Natriumdodecylsulfat eingesetzt.

Das Gewichtsverhältnis von Flutamid zu der (den) oberflächenaktiven Substanz(en) beträgt

1 : 5 bis 1 : 30, insbesondere 1 : 10 bis 1 : 15.

Für die Herstellung der Pulvermischung können folgende Hilfsstoffe eingesetzt werden:

- Füllstoffe wie Cellulose (z. B. mikrokristalline Cellulose), Cellulosederivate, Zucker (z. B. Lactose, Glucose, Saccharose), Zuckeralkohole (z. B. Mannitol, Sorbitol), Stärke (z. B. Kartoffel-, Weizen-, Mais- und/oder Reisstärke),

- Gleitmittel wie Siliciumdioxid, Calcium-, Aluminium- und/oder Magensiumstearat,
- Schmiermittel wie Aluminium-, Magnesium- oder Calciumstearat, Stearinsäure, Natriumstearylulfumarat, Polyethylenglycol, Stearyl- oder Cetylalkohol, Palmitinsäure, hydrierte Pflanzenöle und/oder Talkum,
- Sprengmittel wie Stärke (z. B. Kartoffel- oder Maisstärke), Polyvinylpyrrolidone (Kollidone, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), unmodifizierte oder modifizierte Cellulose (z. B. mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose), Ultraamylopektin, Formaldehydgelatine und/oder Alginsäure oder ihre Algininate

Wird die erfindungsgemäße Pulvermischung zur Befüllung von Kapseln weiter verwendet, so werden bevorzugt folgende Hilfsstoffe für die Herstellung der Pulvermischung eingesetzt:

- Lactose, mikrokristalline Cellulose und Maisstärke als Füllstoffe,
- Magnesiumstearat und Siliciumdioxid als Gleitmittel

Wird die erfindungsgemäße Pulvermischung zu Tabletten weiterverarbeitet, so werden bevorzugt folgende Hilfsstoffe für die Herstellung der Pulvermischung eingesetzt:

- Lactose und mikrokristalline Cellulose als Füllstoffe,
- Maisstärke und mikrokristalline Cellulose als Sprengmittel,
- Siliciumdioxid als Gleitmittel
- Magnesiumstearat als Schmiermittel

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Pulvermischung wird unvermahlenes Flutamid mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz in einem Zwangsmischer einem intensiven Mischprozess

unterworfen. Weitere Hilfsstoffe können in einem zusätzlichen Freifallmischer oder im gleichen Zwangsmischer nacheinander oder gleichzeitig zugemischt werden.

Unvermahlenes Flutamid kann auch zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz sowie ein oder mehreren Hilfsstoffen in einem Zwangsmischer intensiv gemischt werden.

Für das erfindungsmäßige Verfahren können konventionelle Zwangsmischer mit Edelstahl-Innenseite verwendet werden. Zwangsmischer sind im allgemeinen Mischer mit rundem oder flachem Boden und nahe dem Boden rotierenden Flügeln oder Schaufeln. Sie können sog. „chopper“, d.h. schnell rotierende Messer haben, die in das Mischgefäß hineinragen. Die Rotationsgeschwindigkeit der Flügel kann 100 - 800 rpm betragen, die der „chopper“ 750 - 3000 rpm. Bevorzugt wird eine Rotationsgeschwindigkeit der Flügel von 150 - 200 rpm bzw. der „chopper“ von 1500 rpm eingesetzt. Als Zwangsmischer kann beispielsweise ein Collette Vactron®-, Lödige®- oder Diosna®-Mischer oder ein Bohle-Vagumat® verwendet werden.

Der Zwangsmischprozess kann bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt werden. Bevorzugt ist aus wirtschaftlichen Gründen jedoch Raumtemperatur . Die Prozesszeit kann 1 - 180 min., insbesondere 3 bis 60 min. betragen.

Die erfindungsgemäßige Pulvermischung mit unvermahlenem Flutamid kann zur Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen, beispielsweise Kapseln, Tabletten, Brausetabletten, Dragees, Suspensionen oder Zäpfchen verwendet werden. Diese Darreichungsformen können auch Hilfsstoffe wie Trägermaterialien, Füllstoffe, Bindemittel, Feuchthaltemittel,

Gleitmittel, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Aromen und/oder Farbpigmente enthalten.

Weiterverarbeitung zu Kapseln:

Die erfindungsgemäße Pulvermischung mit unvermahlenem Flutamid kann in Kapseln gefüllt werden.

Weiterverarbeitung zu Tabletten:

Die erfindungsgemäße Pulvermischung mit unvermahlenem Flutamid kann einer Direkttablettierung unterworfen werden. Sie kann aber auch zu Granulaten verarbeitet werden, die, mit weiteren Hilfsstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst werden können.

Als Hilfsstoffe bei der Granulat- bzw. Tablettenherstellung eignen sich z. B.:

- organische Füllstoffe wie Cellulose und/oder Cellulosederivate (z. B. mikrokristalline Cellulose), Zucker (z. B. Lactose, Glucose, Saccharose), Zuckeralkohole (z. B. Mannitol, Sorbitol), Stärke (z. B. Kartoffel-, Weizen-, Mais- und/oder Reisstärke),
- anorganische Füllstoffe wie Calciumphosphat oder -sulfat, Natriumcalciumphosphat, Natriumchlorid oder Kaolin,
- Bindemittel wie Gelatine-, Stärke- oder Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylpyrrolidone, Zucker (z. B. Sucrose, Glucose, Dextrose), natürliche Gummi (z. B. Natriumalginat, arabisches Gummi, Tragant, Pektin),

- Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Natriumstearyl fumarat, Polyethylenglycol, Palmitinsäure, hydrierte Pflanzenöle und/oder Talkum,
- Fließregulierungsmittel wie Talkum, Stearinsäure und ihre Erdalkalisalze, Siliziumdioxid, Polyethylenglykole und langketige Alkohole,
- Sprengmittel wie Stärke und -derivate (Maisstärke, Natriumcarboxymethylstärke), quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, unmodifizierte oder modifizierte Cellulose (z. B. Natriumcarboxy-methylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose), Alginsäure und ihre Algininate, Calciumcarbonat und/oder Natriumbicarbonat, oberflächenaktive Stoffe (z. B. Syndets).

Die Tabletten können mit einem filmbildenden Material überzogen werden, um z. B. Magensaftresistenz zu erreichen, eine glatte Oberfläche zu erhalten oder um die Stabilität der Tablette während der Verpackung und dem Transport zu erhöhen. Dieser Tablettenüberzug kann beispielsweise Additive wie „anti-tacking“ Materialien oder Farbstoffe enthalten.

#### Freisetzungprofil:

In vitro Freisetzungsstudien für Kapseln oder Tabletten mit Flutamid wurden mit einer Vankel-Apparatur mit Blattrührer durchgeführt. Als Freisetzungsmedium wurde eine 2%-ige Natriumlaurysulfat-Lösung bei einem pH-Wert von 5,5 - 7,5 verwendet.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Kapseln verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (mg/Kapsel)
Flutamid, kristallin,	33,2	80,0
Lactose	29,4	70,9
Natriumdodecylsulfat	2,0	4,8
Mikrokristalline	13,26	32,0
Maisstärke	21,6	52,0
Siliciumdioxid	0,04	0,1
Magnesiumstearat	0,5	1,2
Gesamt	100	241

## Herstellung:

Lactose, Natriumdodecylsulfat, mikrokristalline Cellulose und kristallines Flutamid werden in einem Zwangsmischer 3 min. lang intensiv gemischt. Danach werden Maisstärke, kolloidales Siliciumdioxid und Magnesiumstearat zugegeben und die Mischung für 5 min. in einem Freifallmischer homogenisiert. Von dieser Mischung werden je 241 mg in Hartgelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 2 (Vergleich) :

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Kapseln verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (mg/Kapsel)
Flutamid, micronisiert	33.2	80.0
Lactose	29.4	70.9
Natriumdodecylsulfat	2.0	4.8
Mikrokristalline	13.26	32.0
Maisstärke	21.6	52.0
Siliciumdioxid	0.04	0.1
Magnesiumstearat	0.5	1.2
Gesamt	100	241

## Herstellung:

Lactose, Natriumdodecylsulfat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, kolloidales Siliciumdioxid und Magnesiumstearat werden für 15 min. mit micronisiertem Flutamid in einem Freifallmischer gemischt. Von dieser Mischung werden je 241 mg in Hartgelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 3:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Kapseln verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (kg/100.000 Kapseln)
Flutamid, kristallin,	33.0	12.446
Lactose	29.3	11.047
Natriumdodecylsulfat	2.0	0.747
Mikrokristalline	13.2	4.981
Maisstärke	21.9	8.272
Siliciumdioxid	0.1	0.020
Magnesiumstearat	0.5	0.188
Gesamt	100	37.701

## Herstellung:

Lactose, Natriumdodecylsulfat, mikrokristalline Cellulose und kristallines Flutamid werden in einem Zwangsmischer 40 min. lang intensiv gemischt. Danach werden Maisstärke, kolloidales Siliciumdioxid und Magnesiumstearat zugegeben und die Mischung für 3 min. bei verminderter Drehzahl homogenisiert. Von dieser Mischung werden je 377 mg in Hartgelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 4:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Tabletten verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (kg)
Flutamid, kristallin, unvermahlen	33.2	1.658
Lactose	29.4	1.471
Natriumdodecylsulfat	2.0	0.100
Mikrokristalline Cellulose	13.2	0.663
Maisstärke	21.6	1.08
Siliciumdioxid	0.1	0.003
Magnesiumstearat	0.5	0.025
Gesamt	100	5.000

## Herstellung:

Kristallines Flutamid, Lactose, Natriumdodecylsulfat und mikrokristalline Cellulose werden im Diosna-Mischer 10 min. zwangsgemischt. Anschließend wird Maisstärke zugegeben und wieder für 5 min. zwangsgemischt. Nach der Zugabe von Siliciumdioxid und Magnesiumstearat wird für 3 min. endgemischt.

Aus dieser Mischung werden auf einer Rundläuferpresse Tabletten mit 750 mg Gewicht direktgepreßt. (Härte 98 N, Abrieb < 1 %)

Beispiel 5 (Vergleich) :

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Tabletten verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (kg)
Flutamid, kristallin, unvermahlen	33.0	21,250
Lactose	54.8	18,850
Natriumdodecylsulfat	2.0	1,275
Mikrokristalline Cellulose	13.2	8,500
Maisstärke	21.5	13,820
Siliciumdioxid	0.5	0,340
Magnesiumstearat	0.5	0,340
Gesamt	100	64,375

## Herstellung:

Lactose, Natriumdodecylsulfat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke und kristallines Flutamid werden mit 21.080 l Wasser granuliert, getrocknet, gesiebt, anschließend mit kolloidalem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpresst.

Beispiel 6 (Vergleich) :

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Flutamid-Tabletten verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (kg)
Flutamid, micronisiert	33.0	21,250
Lactose	54.8	18,850
Natriumdodecylsulfat	2.0	1,275
Mikrokristalline	13.2	8,500
Maisstärke	21.5	13,820
Siliciumdioxid	0.5	0,340
Magnesiumstearat	0.5	0,340
Gesamt	100	64,375

Die Herstellung der Tabletten erfolgt analog Beispiel 5.

**Freisetzungsrationen für die Beispiele 1-6:**

Die Freisetzungsrate von Flutamid aus den pharmazeutischen Formulierungen mit

- unvermahlenem Flutamid intensiv gemischt mit Natriumdodecylsulfat (Beispiele 1, 3, 4),
- mikronisiertem Flutamid, nicht intensiv gemischt mit Natriumdodecylsulfat (Beispiel 2), Mengenverhältnisse wie in Beispiel 1,
- unvermahlenem Flutamid, nicht intensiv gemischt mit Natriumdodecylsulfat (Beispiel 5),
- micronisiertem Flutamid, nicht intensiv gemischt mit Natriumdodecylsulfat (Beispiel 6), Mengenverhältnisse wie in Beispiel 5,

wurde bestimmt.

Apparatur zur Bestimmung der Wirkstoff-Freisetzung:

Vankel-Apparatur mit Blattrührer

Zelle: 1000 ml

Medium: 2%-ige Natriumdodecylsulfat-Lösung

Temperatur: 37 °C

Rührgeschwindigkeit: 75 UpM

	Verarbeitung	Zeit /min.	Freigesetzter Wirkstoff in %
<b>Beispiel</b> 1	Unvermahlenes Flutamid, intensiv gemischt	30	100
<b>Beispiel</b> 2	Micronisiertes Flutamid, nicht intensiv gemischt, gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1	30	71
<b>Beispiel</b> 3	Unvermahlenes Flutamid, intensiv gemischt	60	93
<b>Beispiel</b> 4	Unvermahlenes Flutamid, intensiv gemischt	30	92
<b>Beispiel</b> 5	Unvermahlenes Flutamid, nicht intensiv gemischt	30	51
<b>Beispiel</b> 6	Micronisiertes Flutamid, nicht intensiv gemischt, Mengenverhältnisse wie in Beispiel 5	30	87

Wie man der Tabelle entnehmen kann, ergibt sich für eine Formulierung mit unvermahlenem Flutamid, welches intensiv mit einer oberflächenaktiven Substanz gemischt wurde, die höchste Freisetzungsraten.

Beispiele 1 und 2 zeigen, daß die Verwendung von micronisiertem Flutamid ohne den erfindungsgemäßen, intensiven Mischprozess zu einer geringeren Freisetzungsraten führt als der Einsatz von unvermahlenem Flutamid, welches intensiv mit einer oberflächenaktiven Substanz gemischt wurde.

Beispiele 5 und 6 bestätigen die aus der Literatur bekannte Beobachtung, daß durch die Verwendung von micronisiertem Wirkstoff eine höhere Freisetzungsraten im Vergleich zu unvermahlenem Wirkstoff erzielt werden kann. Die Herstellung der Tabletten erfolgte nach bekannten Granulierverfahren ohne ein Zwangsmischen der Bestandteile.

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz.
2. Formulierung nach Anspruch 1 mit Flutamid einer Teilchengröße, wie sie bei der Synthese mit nachgeschaltetem(n) Reinigungsschritt(en) anfällt.
3. Formulierung nach Anspruch 2 mit Flutamid einer Teilchengröße, wie sie bei der Synthese mit einer Umkristallisation als nachgeschaltetem Reinigungsschritt anfällt.
4. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit Flutamid einer mittleren Teilchengröße, die größer als die mittlere Teilchengröße von Flutamid ist, das bei einer Ausgangsteilchengröße von 5 bis 240  $\mu\text{m}$  einem Mahlvorgang unterworfen worden ist.
5. Formulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit Flutamid einer Größe von 50 % der Teilchen (X50-Wert) größer 20  $\mu\text{m}$ .
6. Formulierung nach Anspruch 5 mit Flutamid einer Größe von 50 % der Teilchen (X50-Wert) größer 26  $\mu\text{m}$ .

7. Formulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit Flutamid einer Größe von 90 % der Teilchen (X90-Wert) größer 60  $\mu\text{m}$ .

8. Formulierung nach Anspruch 7 mit Flutamid einer Größe von 90 % der Teilchen (X90-Wert) größer 130  $\mu\text{m}$ .

9. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner  $2,50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ .

10. Formulierung nach Anspruch 9 mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner  $1,50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ .

11. Formulierung nach Anspruch 10 mit Flutamid einer spezifischen Oberfläche kleiner  $0,35 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ .

12. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit Flutamid in Form der freien Base und/oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes und/oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Solvats.

13. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz, die aus der durch

- anionenaktive Verbindungen,
- kationenaktive Verbindungen und
- nichtionogene Tenside

gebildeten Gruppe ausgewählt ist.

14. Formulierung nach Anspruch 13 mit Natriumdodecylsulfat als oberflächenaktiver Substanz.
15. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 5 bis 1 : 30.
16. Formulierung nach Anspruch 15 mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 5 bis 1 : 20.
17. Formulierung nach Anspruch 16 mit einem Gewichtsverhältnis Flutamid : oberflächenaktive Substanz(en) von 1 : 10 bis 1 : 15.
18. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche als formlose Mischung oder als Gegenstand, der einer Formgebung unterworfen worden ist.
19. Formulierung nach Anspruch 18 in Form einer Tablette, einer Kapsel-Abfüllung, eines Dragees, einer Brausetablette oder eines Zäpfchens als Gegenstand, der einer Formgebung unterworfen worden ist.
20. Formulierung nach Anspruch 18 und/oder 19 mit einem Gehalt an 50 bis 2000 mg Flutamid.
21. Formulierung nach Anspruch 20 mit einem Gehalt an 50 bis 500 mg Flutamid.
22. Formulierung nach Anspruch 21 mit einem Gehalt an 100 bis 200 mg Flutamid.

23. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit einem Gehalt an mindestens einem Hilfsstoff aus der durch anorganische Füllstoffe, organische Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Fließreguliermittel und/oder Sprengmittel gebildeten Gruppe.

24. Formulierung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche mit einem Gehalt an mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff neben Flutamid.

25. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz, bei dem man das Flutamid mit der mindestens einen oberflächenaktiven Substanz einem intensiven Mischprozeß unterwirft.

26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem man bei einer Temperatur von 0 bis 40 °C mischt.

27. Verfahren nach Anspruch 26, bei dem man bei Raumtemperatur mischt.

28. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 25 bis 27, bei dem man ein oder mehrere Hilfsstoffe mit dem Zwangsmischer oder mit einem Freifallmischer zumischt.

29. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 25 bis 28, bei dem man ein oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe, bei denen es sich nicht um Flutamid handelt, mit dem Zwangsmischer oder mit einem Freifallmischer zumischt.

30. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 25 bis 2, bei dem man die erhaltene Mischung zu Tabletten, Kapseln, Dragees, Brausetabletten, Zäpfchen oder Granulat weiterverarbeitet.
31. Verfahren nach Anspruch 30, bei dem man die erhaltene Mischung einer Direkttablettierung unterwirft.
32. Verfahren nach Anspruch 30, bei dem man Granulat zu Tabletten weiterverarbeitet.
33. Pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz, herstellbar nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 25 bis 32.

**Zusammenfassung**

Pharmazeutische Formulierung mit kristallinem und/oder amorphem unvermahlenen Flutamid im Gemisch mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz.